

Mécanisme des lésions neuronales induites par le monoxyde de carbone

Monique Mathieu-Nolf, Daniel Mathieu *

Le monoxyde de carbone (CO) est facilement absorbé au niveau pulmonaire. Une fois absorbé, il diffuse à travers la membrane alvéolo-capillaire et se dissout dans le plasma. Il se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges pour former la carboxyhémoglobine (HbCO), forme non fonctionnelle vis-à-vis du transport de l'oxygène. Le CO a environ 250 fois plus d'affinité pour l'hémoglobine que n'en a l'oxygène. Le résultat est donc une diminution de la capacité sanguine à transporter l'oxygène et une plus grande difficulté à relarguer l'oxygène au niveau tissulaire.

Les manifestations cliniques de l'intoxication au CO, en particulier les lésions neurologiques, ont longtemps été expliquées par ce mécanisme d'hypoxie hypoxémique. Cependant, il n'est pas le seul mécanisme de toxicité du CO, notamment sur le tissu cérébral. De nombreux travaux expérimentaux ont montré que les anomalies de fonctionnement cérébral étaient liées à une action toxique cellulaire directe.

En effet, le CO réagit avec de nombreux composés héminiques en plus de l'hémoglobine : la myoglobine, l'hydroperoxydase, le cytochrome a3 (cytochrome c oxydase) et le cytochrome P 450. De plus, l'affinité du CO pour ces composés héminiques s'intensifie quand l'hypoxie tissulaire s'aggrave, aboutissant à un processus d'autoaggravation. Il a été montré que le niveau d'inhibition enzymatique du cytochrome a3 par le CO augmente tout au

long de l'intoxication et qu'elle s'accompagne d'une diminution en composés énergétiques intracellulaires et du pH intraneuronal.¹

Cette perturbation des niveaux énergétiques intramitochondriaux due au CO aboutit à une dépolarisation neuronale, un relargage de catécholamines et d'acides aminés excitateurs ainsi qu'une diminution de leur recapture. Ces processus déclencheraient l'initiation de phénomènes d'apoptose et contribueraient à la dégénération neuronale.² L'inhibition du cytochrome a3 mitochondrial apparue pendant la phase aiguë de l'intoxication persiste plusieurs jours alors que l'HbCO est redevenue normale.³ Le fait que les chaînes respiratoires intramitochondriales peuvent rester bloquées tant que cette inhibition persiste explique que, lors de la phase de réoxygénation, l'oxygène ne pouvant suivre la voie métabolique normale, des radicaux libres oxygénés sont formés en excès, entraînant des lésions cérébrales. Les lésions neuronales survenant pendant la phase de réoxygénation s'expliquent par un mécanisme vasculaire commun à celui des syndromes ischémie-reperfusion avec apparition d'une peroxydation lipidique cérébrale liée à l'activation des polynucléaires neutrophiles et une agression endothéliale liée à la formation de peroxy-nitrite, et par un mécanisme d'action cellulaire avec augmentation de la libération des neurotransmetteurs et d'acides aminés excitateurs. Les deux mécanismes déclencheraient le début de l'apoptose de certaines cellules cérébrales et contri-

buerait à la dégénération cérébrale.⁴ De plus, un mécanisme d'activation de la réponse immunitaire conduisant à dégrader la myéline modifiée serait également déclenché par la peroxydation lipidique.⁵ Enfin, les processus de réparation neuronale sont influencés par le génotype avec en particulier un rôle négatif de l'allèle E4 APOE.⁶ Les lésions neuronales responsables des manifestations cliniques immédiates et retardées de l'intoxication au CO sont donc le résultat de ces divers mécanismes d'action toxique du CO que sont l'hypoxie tissulaire et la toxicité cellulaire directe.

1. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in rat brain. *J Clin Invest* 1992;90:1193-9.
2. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997;147:103-4.
3. Miro O, Casademont J, Barrientos A, Urbano-Marquez A, Cardellach F. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning. *Pharmacol Toxicol* 1998;82:199-202.
4. Thom SR, Fischer D, Xu Ya, Notarfrancesco K, Ischiropoulos H. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1305-10.
5. Thom SR, Bhopale VM, Fischer D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13660-5.
6. Hopkins RO, Weaver LK, Valentine JK, Mower C, Churchill S, Calquist J. Apolipoprotein E genotype and response of carbon monoxide poisoning to hyperbaric oxygen treatment. *Am J Respir Care Med* 2007;176:1001-6.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts

CHU de Lille, centre antipoison
59037 Lille Cedex.
Courriel : mmathieu@chru-lille.fr

de nombreuses difficultés (temps nécessaire à faire une déclaration, enquête...). Il est néanmoins indispensable d'informer le patient des risques qu'il encourt si les précautions élémentaires de sécurité n'ont pas été observées.

Suivi médical

Les victimes doivent être informées du risque de manifestations neurologiques secondaires. Le recours systématique au test neuropsychique est pour l'instant peu réaliste. Certains centres antipoison ont développé des services habilités à faire ce suivi (appels téléphoniques ou consultations).

La prescription d'un arrêt de travail dépend de l'évaluation des degrés d'incapacité au travail, notamment dans les tâches nécessitant un effort intellectuel important. L'existence d'anomalies initiales de l'électrocardiogramme (ECG) rendrait nécessaire un ECG de contrôle, 1 mois environ après l'intoxication, notamment chez les sujets à risque de maladie coronaire.

Les femmes enceintes doivent bénéficier d'un examen obstétrical avec une échographie vérifiant la vitalité fœtale. Le gynécologue, l'obstétricien et le pédiatre doivent être prévenus du risque de séquelles neurologiques chez le nouveau-né.